

VERS UNE TRITHÉRAPIE ORALE DANS LE TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE DU DIABÈTE DE TYPE 2 ?

A. J. SCHEEN (1)

RÉSUMÉ : Le diabète de type 2 est une maladie complexe associant plusieurs anomalies au niveau de différents organes, en particulier un défaut de sécrétion d'insuline par le pancréas, une hyperproduction de glucose par le foie et une résistance à l'utilisation du glucose dans le muscle squelettique. Chacune de ces anomalies peut être, au moins partiellement, corrigée par une approche pharmacologique spécifique, respectivement un insulinosécrétagogue (sulfamide ou glinide), la metformine et une thiazolidinedione (glitazone). Dès lors, une triple thérapie orale combinant «sulfamide (ou glinide) – metformine – glitazone», ciblant simultanément les 3 principales anomalies métaboliques du diabète de type 2, mérite une attention particulière. Des résultats prometteurs ont été observés dans des études récentes en ce qui concerne le contrôle glycémique et l'évolution de divers autres facteurs de risque cardio-vasculaire. La place exacte de cette triple thérapie orale doit cependant encore être précisée, à un stade tardif pour retarder le passage à l'insuline ou plus tôt dans l'histoire naturelle de la maladie, pour éviter la perte du nombre et/ou de la fonction des cellules β et la détérioration métabolique qui en résulte.

MOTS-CLÉS : *Thérapie combinée - Thiazolidinedione - Metformine - Sulfamides hypoglycémiant - Diabète de type 2*

INTRODUCTION

Le diabète de type 2 est une maladie dont la physiopathologie est particulièrement complexe (1,2). Dès 1988, DeFronzo avait publié un article intitulé «The triumvirate : B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM» (3) dans lequel il mettait en exergue les déficits dans trois organes cibles, le pancréas, le foie et le muscle squelettique. Ces déficits, dont la séquence d'apparition reste imparfaitement connue (4), se combinent pour conduire inexorablement à une hyperglycémie en aggravation progressive au cours du temps. Quelques années plus tard, Reaven soulignait le rôle important d'un «quatrième mousquetaire», à savoir le tissu adipeux, libérant une quantité d'acides gras libres proportionnelle à la quantité de la masse grasse (5). A ce moment, Reaven n'imaginait pas encore le rôle crucial d'organe endocrine reconnu actuellement au tissu adipeux. En effet, la production de diverses adipocytokines (ou adipokines), en particulier l'augmentation de production de TNF- α et la diminution de production d'adiponectine, contribuent aussi aux perturbations endocrino-métaboliques présentes chez le patient diabétique de type 2 (6).

Classiquement, le traitement du diabète de type 2 suit une escalade thérapeutique, allant des

TOWARDS A TRIPPLE ORAL THERAPY IN THE PHARMACOLOGICAL TREATMENT OF TYPE 2 DIABETES ?

SUMMARY : Type 2 diabetes is a complex disease combining several disturbances in various organs, especially a defect of insulin secretion by the pancreas, an increased production of glucose by the liver and a reduced insulin-mediated glucose uptake by the skeletal muscle. Each of these abnormalities can be, at least partially, reversed by a specific pharmacological approach, an agent promoting insulin secretion (sulphonylurea, glinide), metformin and a thiazolidinedione (glitazone), respectively. A triple oral therapy with «sulphonylurea (glinide)– metformin – glitazone», targeting simultaneously the three main metabolic abnormalities of type 2 diabetes, deserves special attention. Promising results have been observed in recent clinical trials as far as blood glucose control and some other cardiovascular risk factors are concerned. The precise place of such oral triple therapy remains to be specified, at a late stage to delay the shift to insulin or earlier in the natural history of the disease, to avoid the decline of the number and/or function of β cells and the resulting metabolic deterioration.

KEYWORDS : *Combined therapy - Glitazone - Metformin - Sulphonylurea - Thiazolidinedione - Type 2 diabetes*

simples mesures hygiéno-diététiques à une monothérapie médicamenteuse, puis une bithérapie pour se terminer par une insulinothérapie, seule ou en association avec un antidiabétique oral (7,8). Le but de ce travail est d'analyser les arguments en faveur d'une triple thérapie dans le traitement pharmacologique du patient diabétique de type 2, combinant un insulinosécrétagogue (sulfamide ou éventuellement un glinide), la metformine et une thiazolidinedione (TZD ou glitazone) (9).

MÉCANISMES D'ACTION COMPLÉMENTAIRES

Les trois principales classes d'antidiabétiques oraux (7,10) offrent l'avantage d'exercer des actions spécifiques sur les trois organes cibles du triumvirat défini par DeFronzo (3). Les sulfamides hypoglycémiant ou sulphonylurées stimulent la sécrétion d'insuline des cellules B des îlots de Langerhans du pancréas (11), la metformine inhibe principalement la production hépatique du glucose et les TZD stimulent la sensibilité à l'insuline dans le muscle squelettique (12) (Figure 1). En fait, l'effet des TZD ne paraît pas s'exercer directement sur le muscle, mais bien sur le tissu adipeux avec, secondairement, un effet musculaire. Les glitazones augmentent la différenciation de petits adipocytes hypermétaboliques, réduisent la libération des acides gras, diminuent la production de TNF- α (une cytokine qui augmente l'insulinorésistance) et augmentent la pro-

(1) Professeur ordinaire, Université de Liège, Chef de Service, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, Département de Médecine.

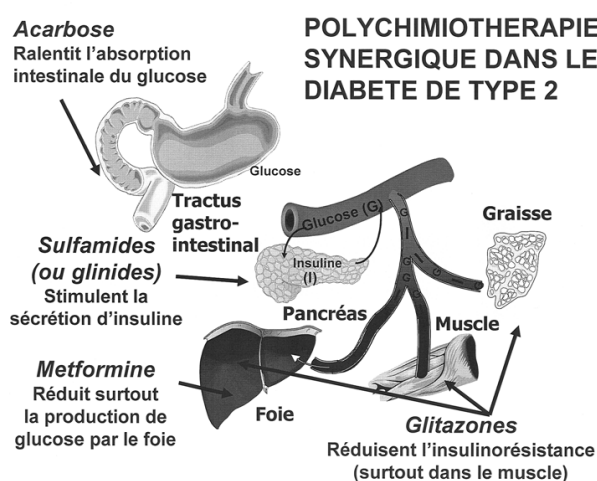


Figure 1 : Illustration des organes cibles de l'action des 3 classes pharmacologiques proposées dans la triple thérapie du diabète de type 2.

duction d'adiponectine (une adipokine qui accroît la sensibilité à l'insuline), effets qui tous contribuent à une action insulinosensibilisatrice au niveau musculaire (13).

Au vu des anomalies présentes très tôt dans l'histoire naturelle du diabète de type 2 (4), il paraît logique de recourir à une combinaison médicamenteuse susceptible de corriger les trois principaux déficits reconnus dans cette pathologie (9,14) : 1) un trouble de l'insulinosécrétion qui peut être amélioré par une sulphonylurée (ou un glinide); 2) une hyperproduction de glucose

par le foie qui peut être limitée par la metformine; et 3) une moindre utilisation de glucose par le muscle qui peut être levée par une TZD (10,11). Bien que cette triple thérapie repose sur un rationnel scientifique incontestable, elle ne fait pas encore partie des recommandations internationales. En fait, les études contrôlées ayant évalué l'efficacité et la sécurité de cette triple thérapie sont très récentes et leurs résultats favorables n'ont pas encore pu être implémentés dans les «guidelines», ce qui ne devrait sans doute plus tarder (15).

RÉSULTATS AVEC LA TRITHÉRAPIE

La triple thérapie metformine-sulfamide-glitazone a démontré sa sécurité et sa bonne tolérance dans plusieurs études cliniques d'une durée de 16 à 26 semaines (16-21) (Tableau I). Les diminutions des taux d'HbA_{1c} observées avec l'addition d'une TZD chez des patients imparfaitement contrôlés avec une bithérapie classique sont le plus souvent comprises entre 1 et 2 %, par rapport au placebo dans les études contrôlées ou par rapport à l'entrée dans l'étude dans les essais ouverts. La première étude positive a concerné la troglitazone (retirée du marché depuis lors pour hépatotoxicité), associée à la metformine et un sulfamide (16). Cette étude a montré une réduction du taux d'HbA_{1c} de 1,4 % ($p < 0,001$) avec l'addition de troglitazone 400 mg/jour par comparaison à l'ajout d'un placebo. La plupart des

TABEAU I : ETUDES CLINIQUES AYANT ÉVALUÉ LES EFFETS SUR L'HÉMOGLOBINE GLYQUÉE (HbA_{1c}) DE L'ADDITION D'UNE GLITAZONE À UN TRAITEMENT COMBINÉ METFORMINE + SULFAMIDE CHEZ DES PATIENTS RESTANT IMPARFAITEMENT ÉQUILIBRÉS AVEC UNE BITHÉRAPIE.

Références	Type étude	n	Durée Semaines	Metformine + type de sulfamide	Addition Glitazone	HbA _{1c} %
Yale et al 2001	RCT vs PBO	101 vs ?	24	Divers SU	TRO 400 mg	- 1,4
Jones et al 2001	RCT vs PBO	837 (total)	26	Glibenclamide	RSG 4 mg RSG 8 mg	- 0,6 - 1,1
Kiayias et al 2002	Ouverte	19 19	20 20	Glimépiride	RSG 4mg RSG 8 mg	- 1,1 - 1,4
Byrne et al 2003	Ouverte	28	?	Divers SU	RSG 4-8 mg	- 1,2
Dailey et al 2004	RCT vs PBO	181 vs 184	24	Glibenclamide	RSG 4 mg	- 1,0
Roy et al 2004	Ouverte	48	16	Glibenclamide ou glipizide	RSG 8 mg	- 1,8
Schwartz et al 2003	Ouverte (*)	98	24	Divers SU	RSG ou PIO	- 1,8 (*)
Aljabri et al 2004	Ouverte (*)	30	16	Divers SU	PIO 30-45 mg	- 1,9 (*)
Rosenstock et al 2004	Ouverte (*)	217 (total)	24	Divers SU	RSG 4-8 mg	- 1,5 (*)

RCT : essai contrôlé randomisé ; PBO : placebo ; SU : sulfamides ; TRO : troglitazone ; RSG : rosiglitazone ; PIO : pioglitazone

(*) Etude ayant comparé l'addition d'une glitazone à l'addition d'une insuline chez des patients mal équilibrés sous metformine+sulfamide. La diminution d'HbA_{1c} est calculée par rapport à l'entrée dans l'étude et non par rapport à l'addition d'insuline.

autres études ont concerné la rosiglitazone. La première grande étude d'envergure a inclus un total de 837 patients sous l'association metformine-glibenclamide à doses maximales tolérées qui ont été randomisés en 3 groupes (placebo, rosiglitazone 4 mg/jour et rosiglitazone 8 mg/jour); cette étude, bien que très positive (diminution respective des taux d'HbA_{1c} de 0,58 % et de 1,09 % avec l'addition de rosiglitazone par comparaison à celle d'un placebo), n'a apparemment été publiée que sous forme résumée (17). Une autre grande étude randomisée a démontré que l'addition de rosiglitazone 4 mg/jour à une combinaison optimisée de glyburide/metformine abaisse le taux d'HbA_{1c} de 1,0 % par comparaison à l'ajout d'un placebo après 24 semaines de suivi (20). Ces résultats ont été confirmés dans plusieurs études ouvertes comprenant un plus petit nombre de patients recevant comme traitement de base une association metformine-sulfamide à laquelle a été ajoutée une dose de 4 ou 8 mg de rosiglitazone (18,19,21).

L'efficacité de cette triple thérapie a été confirmée dans des études ouvertes à long terme (22). Dans une étude avec la troglitazone (16), l'efficacité observée à 6 mois (43 % des patients avec une HbA_{1c} < 8 % dans le groupe troglitazone *versus* 6 % seulement dans le groupe placebo, en combinaison avec une association metformine-sulfamide) s'est maintenue à 12 mois lors d'un suivi en ouvert. Dans une étude ouverte chez 48 patients latino- ou afro-américains (21), 60 % des patients bons répondeurs à 4 mois avec l'addition de rosiglitazone à un traitement comprenant déjà des doses maximales tolérées de sulfamides (glibenclamide ou glipizide) et de metformine, gardaient un très bon contrôle métabolique à un an, les autres ayant dû être passés à l'insuline.

Les résultats positifs rapportés avec la triple thérapie offrent une alternative intéressante au passage à l'insuline classiquement proposé après l'échec d'une bithérapie orale (15). Trois études récentes ont comparé l'efficacité et la sécurité de l'ajout d'une insulinothérapie ou d'une glitazone chez des patients diabétiques de type 2 restant imparfaitement équilibrés sous une combinaison classique de metformine et d'un sulfamide (23-25). Les bénéfices sur le contrôle glycémique ont été comparables avec les deux approches thérapeutiques et ce, quelles que soient les modalités d'administration de l'insuline, à savoir une seule injection d'insuline NPH au coucher en comparaison avec l'addition de 30-45 mg de pioglitazone (24) ou une injection par jour d'insuline glargine en comparaison avec l'addition de 4-8 mg de rosiglitazone (25) ou encore un mélange d'insuline 70/30 matin et soir en comparaison avec une triple thérapie orale comprenant de la

rosiglitazone ou de la pioglitazone (23). Il apparaît que chacune des deux stratégies, à savoir le recours à une triple thérapie orale incluant une TZD ou le passage à l'insuline en combinaison avec des antidiabétiques oraux classiques, offre des avantages et des inconvénients. Ces études ont cependant été limitées à une période d'observation relativement courte (16 à 24 semaines). Il serait intéressant de pouvoir disposer de résultats lors d'un suivi plus prolongé de 52 semaines et davantage, avec des critères d'efficacité, de sécurité et de coût. Idéalement, les critères d'évaluation dans les nouvelles études devraient comprendre non seulement des critères de jugement dits faibles comme la glycémie ou l'HbA_{1c}, mais aussi des critères intermédiaires comme des examens d'imagerie médicale de lésions athéromateuses et, si possible, des critères forts comme les événements cardio-vasculaires ou les complications sévères de microangiopathie.

DISCUSSION

La triple thérapie sulphonylurée-metformine-glitazone s'appuie solidement sur la physiopathologie du diabète de type 2, donne des résultats favorables en termes de contrôle glycémique et est bien tolérée si l'on respecte les contre-indications spécifiques de chacune des trois classes médicamenteuses utilisées (9). Rappelons seulement le risque hypoglycémique sous sulfamides, le risque d'acidose lactique sous metformine et le risque d'œdème et, exceptionnellement, de décompensation cardiaque sous glitazones. Il n'a pas été démontré que la triple thérapie augmente le risque de ces effets indésirables, si ce n'est, peut-être, un risque accru d'hypoglycémie à mettre en relation avec un meilleur contrôle glycémique et qui peut nécessiter une réduction de la dose de sulfamide (26). Les sulfamides et les TZDs ont tendance à faire prendre un peu de poids tandis que la metformine tend plutôt à limiter la prise pondérale, voire à favoriser un léger amaigrissement. Si l'association d'un insulinosécrétagogue et d'un insulinosensibilisateur paraît d'emblée logique au vu de la physiopathologie de la maladie (1,2), l'intérêt de la combinaison de la metformine et d'une glitazone pourrait sembler moins évident. Il a cependant été démontré que les deux molécules exercent un remarquable effet synergique antihyperglycémiant : ainsi, la metformine agit principalement sur le foie tandis que la glitazone améliore surtout la sensibilité musculaire à l'insuline (27,28). L'introduction des TZD dans l'arsenal thérapeutique, quelque 50 années après la commercialisation des premiers antidiabétiques oraux, a ouvert de nouveaux horizons dans l'approche du diabète de type 2 en offrant la

possibilité de nouvelles combinaisons thérapeutiques (29).

Un problème rencontré avec la triple thérapie dans le diabète de type 2 pourrait être l'observance thérapeutique au long cours chez des patients qui ont souvent d'autres morbidités et chez lesquels les traitements de prévention cardio-vasculaire occupent déjà une place de premier ordre (30). La commercialisation récente de préparations combinant deux des produits, par exemple, la rosiglitazone et la metformine avec l'Avandamet® (31,32) ou le glibenclamide et la metformine avec le Glucovance® (33,34), pourrait faciliter la prescription d'une trithérapie tout en améliorant l'observance thérapeutique des patients.

Les études récemment publiées sont susceptibles de faire évoluer lentement les stratégies de prise en charge, de traitements fondés sur des opinions vers des traitements basés sur des faits expérimentaux. Elles pourraient contribuer à ouvrir la voie vers une triple thérapie orale dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 restant mal contrôlé sous une monothérapie ou sous une thérapie combinée (9,15,35). Jusqu'à présent, les essais cliniques ont évalué l'intérêt potentiel de l'addition d'une TZD à un traitement combiné sulfonyluréé-metformine (16-21). Une autre séquence pourrait cependant être envisagée, avec l'ajout d'une sulfonylurée (ou d'un glinide) à un traitement de base associant une TZD et la metformine. Cette séquence offre l'avantage de faire appel à un insulinosécrétagogue au moment où la cellule B devient particulièrement déficiente.

Il reste à démontrer que semblable triple thérapie orale est susceptible de ralentir l'évolution inéluctable bien connue du diabète de type 2 et de prévenir les complications de micro- et, surtout, de macro-angiopathie affectant les patients atteints par cette maladie ou, à tout le moins, réduire leur incidence. La stratégie prônée jusqu'à présent était une stratégie du pas à pas dans laquelle une intensification du traitement n'était proposée qu'après la constatation d'un échappement de la glycémie. Force est de constater que cette politique du «remède à l'échec» n'a pas été couronnée de succès (7,8). Aussi, de plus en plus de voix s'élèvent pour prôner une thérapeutique beaucoup plus agressive (9,15), ciblant d'emblée, ou en tout cas beaucoup plus tôt dans l'histoire naturelle de la maladie, les trois déficits quasi systématiquement rencontrés et décrits par DeFronzo (3), à savoir la défaillance de la cellule B, la production excessive de glucose par le foie et la captation insuffisante de glucose par le muscle (36). Il reste cependant à prouver que cette nouvelle stratégie, anticipant l'échec plutôt que tentant d'y remédier, permettra de mieux

contrôler l'équilibre glycémique au long cours, en prévenant notamment la défaillance de la cellule B (37), tout en bénéficiant de la protection vasculaire des effets pléiotropes des TZD (38) et de la metformine (39).

CONCLUSIONS

Le diabète de type 2 est une maladie qui implique plusieurs déficits fonctionnels pour lesquels une solution pharmacologique peut être apportée : les sulfamides (ou les glinides) stimulent la défaillance de la cellule B, la metformine freine la production excessive de glucose par le foie et les glitazones augmentent la captation insuffisante de glucose par le muscle squelettique. La triple thérapie «sulfamide-metformine-glitazone» a démontré son efficacité et sa bonne tolérance dans des essais cliniques contrôlés récents et pourrait constituer une alternative intéressante avant d'envisager le passage à l'insuline chez certains patients. Il ne faudrait cependant pas que la possibilité de recourir à une triple thérapie orale conduise à postposer le passage à l'insuline alors que celle-ci s'impose de toute évidence. Il reste à savoir quelle place réserver à cette triple thérapie orale dans la prise en charge du patient diabétique de type 2 : soit à un stade tardif avant d'envisager l'insulinothérapie comme évalué récemment, soit beaucoup plus tôt dans l'histoire naturelle de la maladie pour tenter de juguler la progression de celle-ci et contrer l'échec thérapeutique souvent observé. Quoi qu'il en soit, les recommandations de bonne pratique clinique ne pourront sans doute plus longtemps ignorer cette approche thérapeutique à action synergique chez le patient diabétique de type 2.

RÉFÉRENCES

1. Scheen AJ.— Pathophysiology of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 335-341.
2. Fery F, Paquot N.— Physiopathologie du diabète de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 361-368.
3. DeFronzo RA.— The triumvirate : B-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes*, 1988, **37**, 667-687.
4. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— *Insulin resistance vs. insulin deficiency : which comes first ? The old question revisited*. In : *Diabetes in the New Millennium* (Eds : Di Mario U et al), J. Wiley & Sons, New York, 2000, 101-113.
5. Reaven GM.— The fourth Musketeer – from Alexandre Dumas to Claude Bernard. *Diabetologia*, 1995, **38**, 3-13.
6. Paquot N, Tappy L.— Les adipocytokines : lien entre obésité, diabète de type 2 et athérosclérose ?. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 369-373.
7. Scheen AJ, Lefèbvre PJ.— Oral antidiabetic drugs : a guide to selection. *Drugs*, 1998, **55**, 225-236.

8. Scheen AJ.— Treatment of type 2 diabetes. *Acta Clin Belg*, 2003, **58**, 318-324.
9. Davidson MB.— Triple therapy. Definitions, application, and treating to target. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1834-1835.
10. Inzucchi SE.— Oral antihyperglycemic therapy for type 2 diabetes : scientific review. *JAMA*, 2002, **287**, 360-372.
11. Radermecker RP.— Place des insulinosécrétagogues dans le traitement de type 2. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 402-408.
12. Scheen AJ, Paquot N.— Les insulinosensibilisateurs. *Rev Med Liège*, 2005, **60**, 409-413.
13. Girard J.— Mécanisme d'action des thiazolidinediones. *Diabetes Metab*, 2001, **27**, 271-278.
14. Van Gaal LF, De Leeuw IH.— Rationale and options for combination therapy in the treatment of Type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2003, **46** (Suppl 1), M44-M50.
15. Ahmann AJ, Riddle MC.— What to do when two oral agents fail to control type 2 diabetes – A matter of opinion or a matter of fact ? *Am J Med*, 2004, **116**, 276-278.
16. Yale JF, Valiquett TR, Ghazzi MN, et al for the Troglitazone Triple-Therapy Study Group.— The effect of a thiazolidinedione drug, troglitazone, on glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus poorly controlled with sulfonylurea and metformin. *Ann Intern Med*, 2001, **134**, 737-745.
17. Jones N, Jones T Menci L, et al.— Rosiglitazone in combination with glibenclamide plus metformin is effective and well tolerated in type 2 diabetes patients (abstract). *Diabetologia*, 2001, **44** (Suppl 1), A904.
18. Kiayias JA, Vlachou ED, Theodosopoulou E, et al.— Rosiglitazone in combination with glimepiride plus metformin in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2002, **25**, 1251-1252.
19. Byrne J, Garg S, Vaidya A, et al.— Efficacy of triple combination oral therapy using rosiglitazone, metformin, and sulphonylurea in lowering HbA1c. *Pract Diab Int*, 2003, **20**, 58-60.
20. Dailey GE, Noor MA, Park J-S, et al.— Glycemic control with glyburide/metformin tablets in combination with rosiglitazone in patients with type 2 diabetes : a randomized, double-blind trial. *Am J Med*, 2004, **116**, 223-229.
21. Roy R, Navar M, Palomeno G, et al.— Real world effectiveness of rosiglitazone added to maximal (tolerated) doses of metformin and a sulfonylurea agent : a systematic evaluation of triple oral therapy in a minority population. *Diabetes Care*, 2004, **27**, 1741-1742.
22. Bell DSH, Ovalle F.— Long-term efficacy of triple oral therapy for type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*, 2002, **8**, 271-275.
23. Schwartz S, Sievers R, Strange P, et al.— Insulin 70/30 mix plus metformin versus triple oral therapy in the treatment of type 2 diabetes after failure of two oral drugs : efficacy, safety, and cost-analysis. *Diabetes Care*, 2003, **26**, 2238-2243.
24. Aljabri K, Kozak SE, Thompson DM.— Addition of pioglitazone or bedtime insulin to maximal doses of sulfonylurea and metformin in type 2 diabetes patients with poor glucose control : a prospective, randomized trial. *Am J Med*, 2004, **116**, 230-235.
25. Rosenstock J, Sugimoto D, Strange P, et al.— Triple therapy in type 2 diabetes (T2DM) : benefits of insulin glargine (GLAR) over rosiglitazone (RSG) added to combination therapy of sulfonylurea plus metformin (SU+MET) in insulin-naïve patients (abstract). *Diabetes*, 2004, **53** (Suppl 2), A145.
26. Scheen AJ.— Pièges et conseils à propos de l'utilisation des antidiabétiques oraux conventionnels. *Rev Med Liège*, 2002, **57**, 352-356.
27. Inzucchi SE, Maggs DG, Spollett GR, et al.— Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med*, 1998, **338**, 867-872.
28. Virtanen KA, Hällsten K, Parkkola R, et al.— Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. *Diabetes*, 2003, **52**, 283-290.
29. Braunstein S.— New developments in type 2 diabetes mellitus : combination therapy with a thiazolidinedione. *Clin Ther*, 2003, **25**, 1895-1917.
30. Scheen AJ.— La non-observance thérapeutique : problème majeur pour la prévention des maladies cardiovasculaires. *Rev Med Liège*, 1999, **54**, 914-920.
31. Bailey CJ, Day C.— Avandamet : combined metformin-rosiglitazone treatment for insulin resistance in type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*, 2004, **58**, 867-876.
32. Del Prato S, Volpe L.— Rosiglitazone plus metformin : combination therapy for Type 2 diabetes. *Expert Opin Pharmacother*, 2004, **5**, 1411-1422.
33. Scheen AJ.— Glucovance® dans le diabète de type 2, une association fixe metformine-glibenclamide pour faciliter le traitement d'une maladie bipolaire. *Rev Med Liège*, 2003, **58**, 448-452.
34. Davidson JA, Scheen AJ, Howlett HCS.— Tolerability profile of metformin/glibenclamide combination tablets (Glucovance®). A new treatment for the management of type 2 diabetes mellitus. *Drug Safety*, 2004, **27**, 1205-1216.
35. Barnett AH. — Triple oral antidiabetic therapy in type 2 diabetes. *Diabet Med*, 2003, **20** (Suppl 1), 14-16.
36. Slama G. — Pourquoi faut-il tendre vers une polychimiothérapie systématique précoce chez les diabétiques de type 2. In : *Journées Annuelles de Diabétologie de l'Hôtel-Dieu*, Paris, Flammarion Médecine Sciences, 2001, 214-228.
37. Walter H, Lubben G.— Potential role of oral thiazolidinedione therapy in preservation of beta-cell function in type 2 diabetes mellitus. *Drugs*, 2005, **65**, 1-13.
38. Martens FM, Visseren FL, Lemay J, et al.— Metabolic and additional vascular effects of thiazolidinediones. *Drugs*, 2002, **62**, 1463-1480.
39. Numéro spécial.— Cardiovascular benefits of metformin. *Diabetes Metab*, 2003, **29**, 6S5-6S122.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr A.J. Scheen, Département de Médecine, CHU Sart Tilman, 4000 Liège 1.